

Esclerosis Sistémica sin Esclerodermia, Un Desafío Diagnóstico para el Clínico. Caso Clínico y Revisión de la Literatura

MARÍA JOSÉ VALENZUELA⁽¹⁾, GUSTAVO VALLEJO H.⁽²⁾

⁽¹⁾ Médico internista, Servicio Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren.
Docente Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso.

⁽²⁾ Residente Medicina interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren.
Facultad Medicina Universidad de Valparaíso.

Palabras Clave:

Esclerosis sistémica
Esclerosis sin esclerodermia
Crisis renal esclerodérmica

RESUMEN

La Esclerodermia es una patología poco frecuente que afecta principalmente la piel, de ahí su nombre. Desde ese punto de vista existen diferentes clasificaciones siendo las más frecuentes: forma Difusa y Limitada. Existe también otra forma de presentación, muy infrecuente y difícil de identificar: la esclerosis sistémica sin esclerodermia (eSSe). En este reporte presentamos el caso de una paciente de 50 años, que cursa con injuria renal aguda de origen inexplicado con algunos elementos de laboratorio de microangiopatía trombótica, sin clínica sugerente de esclerosis sistémica progresiva y con laboratorio inicial difícil, lo que retrasó el diagnóstico y por ende el tratamiento. En este caso se obtiene el diagnóstico de crisis renal esclerodérmica, por los hallazgos compatibles de microangiopatía trombótica arrojados por la biopsia renal.

Systemic Sclerosis Sine Scleroderma. A Clinical Diagnostic Challenge. Clinical Case And Literature Review

Key words:

Systemic sclerosis
Sclerosis sine scleroderma
Scleroderma renal crisis

SUMMARY

Systemic sclerosis is a rare connective tissue disease that is characterized by thickening of the skin (scleroderma). The disease has 2 main presentations forms: diffuse and limited. However, it can also manifest without scleroderma, known as systemic sclerosis sine scleroderma (ssSSc).

In this report, we describe the case of a 50 years female who debut with acute renal injury and possible microangiopathy thrombotic elements in laboratory findings, in absence of signs of scleroderma at physical examination or initial laboratory test results, causing the delay of accurate diagnosis and management. Renal biopsy findings were compatible with thrombotic microangiopathy and renal sclerodermic crisis, which guided the diagnosis and subsequent management.

Correspondencia:

Dra. María José Valenzuela, Dr. Gustavo Vallejo H.
mjovalen@gmail.com; gustavo.vallejo@gmail.com

Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad rara del tejido conectivo cuya etiología y patogenia aún no están del todo esclarecidas. Es considerada un desorden heterogéneo con un espectro amplio de manifestaciones clínicas ⁽¹⁾.

Sus formas clínicas predominantes son la difusa y la limitada a la piel, está última con menos manifestaciones en órganos internos y, además, con distintos autoanticuerpos involucrados ^(2, 3).

Las manifestaciones cutáneas son un punto cardinal en el diagnóstico inicial de la esclerosis sistémica, sin embargo, un pequeño grupo de pacientes pueden cursar una esclerosis sistémica sin manifestaciones cutáneas, o sea, sin esclerodermia (eSSe). Se presenta a continuación el caso de una paciente de 50 años cursando con esta patología.

Caso Clínico

Paciente de 50 años sin antecedentes mórbidos. Consulta por cuadro de tres semanas de evolución de dolor abdominal epigástrico intermitente irradiado a dorso, asociado a náuseas y sensación febril. El dolor cede parcialmente con analgésicos no esteroideos (AINES), los cuales la paciente utilizaba en forma crónica y excesiva, además de antibióticos (ATB) sin prescripción médica. Destaca al examen físico cifras tensionales elevadas 163/112 mm/Hg, abdomen depresible, sin signos de irritación peritoneal. En los exámenes de ingreso destaca leucocitosis de $14.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, amilasa 250 U/l y falla renal con creatininemia de 3.9 mg/dl y uremia de 103 mg/dl. Ingresó con diagnóstico de pancreatitis aguda, HTA, insuficiencia renal aguda. Se realiza ecografía abdominal que evidencia área hipocogénica pancreática de 12 mm por 9 mm, pólipos vesiculares y una vía biliar extrahepática de 7 mm de calibre y vía biliar intrahepática levemente dilatada. En exámenes de control se evidencia trombocitopenia de $62 \times 10^3/\mu\text{L}$ con caída del hematocrito de 36% a 32%, LDH 753. Evaluada por Nefrología impresiona falla renal crónica reagudizada, laboratorio inmunológico inicial evidencia ANA negativo, anti DNA negativo, ANCA IFI y ELISA negativos, complemento normal, recuento de inmunoglobulinas normales, ENA screening negativo, perfil ENA con anticuerpo anti centrómero B positivo, mayor a 300, no impresiona patología de origen reumatológico por ausencia de clínica compatible y laboratorio descrito, por lo que se decide manejo como falla renal aguda en contexto de déficit de volumen circulante efectivo, TAC de abdomen

y pelvis que evidencia nefrolitiasis bilateral puntiforme, con riñones de tamaño normal.

Paciente evoluciona con deterioro progresivo de la función renal, persistiendo anemia y trombocitopenia, hematuria y leucocituria. Se realiza fondo de ojo descartándose hipertensión maligna, con hallazgos de retinopatía hipertensiva grado 2. Evaluada en conjunto con equipo de Nefrología, Hematología y Medicina Interna se decide ampliar la búsqueda para descartar causas de microangiopatía trombótica en contexto de laboratorio ya descrito. Se repiten estudios inmunológicos, descartándose probable Púrpura Trombocitopénica Trombótica por cuadro clínico no compatible y normalización de plaquetas sin tratamiento asociado. Por antecedentes de abuso de AINES y terapia ATB se plantea probable nefritis intersticial, se solicitan eosinófilos en orina y, ante la imposibilidad de biopsia renal precoz se indican pulsos de metilprednisolona 500 mg por tres veces en días consecutivos. Pese a terapia instaurada no se logra mejoría de función renal. Hemograma de control muestra presencia de esquistocitos, y deterioro progresivo de la función renal a pesar de la normalización de plaquetas y disminución de LDH.

Durante su evolución presenta quiebre clínico, con aumento del dolor abdominal asociado a crisis hipertensivas de difícil manejo y falla renal persistentemente progresiva, por lo que se realiza biopsia renal que se efectuó sin incidentes. Informe de microscopía óptica e inmunofluorescencia revela hallazgos compatibles con angiopatía trombótica crónica que muestra signos de actividad aguda en ramas arteriales pequeñas, examen de inmunofluorescencia sin evidencia de depósitos glomerulares, tubulointersticiales ni vasculares. Se sugiere considerar, según hallazgos clínicos, causas primarias o secundarias de microangiopatías trombóticas.

Se repite nuevo perfil inmunológico que muestra ANA positivo 1/1280 patrón centrómero, con elevación de anticuerpo anti centrómero B 282 U. Es reevaluada por equipo de Reumatología y Nefrología dado hallazgos en biopsia y perfil inmunológico, y al interrogatorio dirigido acucioso se evidencia probable síndrome de Raynaud, sin otros hallazgos al examen físico ni en la anamnesis. Por todo lo anterior, se sospecha crisis renal esclerodérmica. Se decide manejo con captopril en dosis altas y hemodiálisis como soporte electrolítico y de VEC, pero sin lograr respuesta favorable. Se intenta terapia de rescate con plasmaféresis en unidad de cuidados intermedios.

Tras sesión número tres de plasmaféresis evoluciona

con mayor dolor abdominal y elevación de actividad inflamatoria, TAC muestra pancreatitis necrohemorrágica grave, presenta evolución tórpida falleciendo pese a medidas de soporte adoptadas.

Discusión

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica del tejido conectivo que afecta la piel y órganos internos, debido a daño microvascular y excesivo depósito de colágeno. Las mujeres tienen cuatro veces más probabilidad de desarrollarla⁽⁴⁾. Para facilitar un adecuado diagnóstico, en el año 2013 ACR/EULAR publica los criterios de clasificación que abarcan compromiso cutáneo, capilaroscopia patológica, compromiso pulmonar y autoanticuerpos. Estos criterios tienen una sensibilidad y especificidad del 91% y 92% respectivamente⁽⁵⁾. Dentro de los autoanticuerpos relacionados con esclerodermia tenemos: anticentrómero, anti-Scl 70 y anti-RNA polimerasa 3. El 75% de los pacientes con esclerodermia tiene uno de estos tres subtipos. Las manifestaciones cutáneas se desarrollan de manera temprana y pueden ser precedidas por fenómeno de Raynaud. Los fenómenos cutáneos pueden ir desde edema sin fovea, engrosamiento de la piel hasta la esclerodactilia. Pueden producirse también telangectasias y depósitos anormales de calcio en el tejido subcutáneo.

Un pequeño grupo de pacientes pueden cursar una esclerosis sistémica sin manifestaciones cutáneas, o sea, sin esclerodermia (eSSe), y generar un compromiso visceral exclusivo. La eSSe es un desafío para los clínicos, probablemente subdiagnosticada y, por ende, su prevalencia actual es difícil de evaluar⁽⁶⁾, sin embargo, se estima que un gran número de fibrosis idiopáticas viscerales sean casos de eSSe.

La eSSe fue descrita por primera vez en 1962 y por más de 40 años su descripción en la literatura consistió en reporte de casos. Es así que existen pocos datos epidemiológicos. En Brasil se analizaron retrospectivamente 947 casos de pacientes con esclerosis sistémica de los cuales 79 (8,3%) eran portadores de eSSe⁽⁷⁾. Un bajo porcentaje de eSSe han sido reportados en Alemania y España según los registros nacionales, alcanzando el 1,5% y el 7,5% respectivamente^(8,9).

Se describe en la literatura que la eSSe es parte de la esclerosis sistémica con esclerosis, y debería ser considerada como un continuo, más que un desorden fisiopatológico aparte⁽⁸⁾.

El estudio conducido por Diab *et al*, es la cohorte más

larga de pacientes con eSSe⁽⁹⁾. Compararon las manifestaciones de estos pacientes con las de pacientes con los subtipos más comúnmente descritos (forma sistémica y limitada). Los hallazgos clínicos reflejaron que la prevalencia de manifestaciones en órganos internos es menor en eSSe, incluyendo dismovilidad esofágica, poliartritis inflamatoria, miositis y otros síntomas gastrointestinales. El compromiso pulmonar intersticial es tan frecuente como en la forma limitada, involucrando al 25% de los pacientes.

Poormaghim *et al* encontraron que los pacientes con eSSe tenían compromiso gastrointestinal en el 79% de los casos, pulmonar 68% y cardíaco en 9%⁽⁸⁾. Otros investigadores, entre ellos, Maragoni *et al* y grupos alemanes y españoles han encontrado dichas manifestaciones en porcentajes similares.

En relación al compromiso renal, existe literatura contradictoria. Poormoghim *et al* demostraron que el compromiso renal era infrecuente, similar a la prevalencia de la forma limitada de esclerosis. Por otro lado, Huzemann *et al* mostró una frecuencia de compromiso renal hasta dos veces mayor que en la forma sistémica y dos veces más insuficiencia renal terminal⁽¹⁰⁾.

Las manifestaciones renales son dos: crisis renal esclerodérmica y enfermedad renal crónica, la primera cursa de manera aguda con hipertensión, falla cardíaca izquierda y retención nitrogenada secundaria al rápido deterioro de la función renal, se ha demostrado que dichos casos son aún más improbables si es que no existen manifestaciones cutáneas previas.

El pronóstico de pacientes con eSSe es incierto y depende netamente de la cantidad y grado de afectación orgánica al momento del diagnóstico. No existe terapia dirigida para la enfermedad y el manejo básico tiene relación con las alteraciones orgánicas que se van sucediendo.

Conclusión

En este caso clínico presentamos el caso de una paciente con esclerosis sistémica que evolucionó con falla renal progresiva y desenlace fatal en el contexto de una crisis renal esclerodérmica. El diagnóstico clínico fue tardío por la ausencia total de manifestaciones cutáneas y la ausencia de otros compromisos de órganos internos, y el laboratorio inmunológico difícil en un inicio.

La revisión de la literatura pone de manifiesto este problema, la eSSe es de diagnóstico difícil. Desde un punto de vista práctico es importante considerarla dentro del diag-

nóstico diferencial de pacientes con anormalidades multisistémicas de órganos internos que no pueden ser atribuidas a otras enfermedades. Es así que las anormalidades vasculares detectables bajo capilaroscopia son una herramienta de gran valor para guiar el diagnóstico. Un segundo problema es que el diagnóstico certero de eSse no ha demostrado un efecto sustancial en el manejo y pronóstico de estos pacientes, ya que las terapias actuales están dirigidas a paliar las alteraciones orgánicas que van manifestándose.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, Ludici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR Criteria for classification of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2014; 10:38-44.
2. Kunawa M, Gabrielli A. Autoantibodies, autoimmunity. In: Hachulla E, ed. *EULAR textbook on systemic sclerosis*. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013:88-96.
3. Fett N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31:432-7.
4. Manoria P, Joshi P, Sharma P, Jha RK. Systemic Sclerosis sine Scleroderma. *J Assoc Physicians India* 2014 Dec; 62(12):54-6.
5. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR/EULAR collaborative initiative. *Ann Rheum*. 2013, Oct 3.
6. Toya SP, Tzelepis GE, The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatol Int* 2009; 29(8):861-8.
7. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: Distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology* 2013; 52:1520-4.
8. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:444-51.
9. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: A multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014; 41:2179-85.
10. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German network for systemic scleroderma: Frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008; 47:1185-92.